ASPECTE PRIVIND COSTURILE ECONOMICE ALE SCLEROZEI MULTIPLE

Carmen-Adella Sîrbu
Spitalul Clinic de Urgenţă Militar Central-Neurologie-Bucureşti

REZUMAT

Tratamentul sclerozei multiple s-a modificat substanţial în ultima decadă ca urmare a introducerii medicamentelor imunomodulatoare. Acestea sunt mult mai scumpe, costul pentru un pacient fiind estimat la 8-12.000 de dolari pe an. Astfel, o parte din costurile totale reprezentate de medicamentele utilizate în terapia bolii vor creşte faţă de cele din anii '90 (2-5%). Studiile privind costurile economice ale MS efectuate în ţări europene demonstrează că tratamentul medical reprezintă totuşi o mică parte din costurile totale. Datele despre SM sunt tot mai numeroase şi ca atare criteriile patologice şi terapeutice au fost modificate. Diagnosticul se pune mai precoce, crescând numărul pacienţilor eligibili pentru tratament şi implicit costurile. De aceea interesul pentru evaluarea costurilor economice ale sclerozei multiple a crescut.
Cuvinte cheie: costuri, scleroză multiplă, tratament

ABSTRACT

Treatment of multiple sclerosis (MS) has changed substantially during the past decade, as new biological disease-modifying treatments have been introduced. The new treatments come at a high cost, between $ 8-12,000 per patient and year. Consequently, it must be expected that the part of total costs represented by drugs has increased, from essentially a very minor part in the 90s (2-5%) to a much larger proportion. The study on the cost of MS performed in several European countries demonstrated that medical treatment constitutes only a small part of the total cost of MS. The knowledge of MS has improved, pathological and therapeutic criteria have been modified. The diagnosis often occurs earlier, increasing the patient population that is eligible for treatment, increasing treatment costs. As a consequence, the interest in economic evaluation of MS has intensified.
Key words: costs, multiple sclerosis, treatment

GENERALITĂŢI

Ca orice servicii, cele de sănătate au un cost şi un rezultat. Pentru a putea aprecia eficienţa lor trebuie măsurate atât costurile, cât şi rezultatele produse. Aceasta se numeşte **evaluare economică**. Evaluarea economică se referă atât la serviciile diagnostice, cât şi la cele terapeutice şi de prevenire. Tehnicile de evaluare folosite în prezent sunt: analiza cost-eficacitate, analiza cost-beneficiu, analiza cost-utilitate. Analiza **cost-eficacitate** raportează costurile serviciilor la eficacitatea acestora măsurată în termeni de eveniment (ani de supravieţuire, grad de recuperare, etc.). Comparaţiile sunt greu de făcut, mai ales când este vorba de proceduri terapeutice diferite pentru acelaşi tip de afecţiune. **Analiza cost-eficienţă** compară beneficiile obţinute cu un nou tratament prin diferenţa între costurile suplimentare prin introducerea lui şi reducerea altor resurse. Aceste analize stau la baza implementării noilor strategii terapeutice. Analiza **cost-beneficiu** compară mai bine intervenţiile din domenii diferite ale serviciilor medico-sanitare, pentru că atât costurile, cât şi rezultatele se exprimă în bani. Fezabilitatea metodei este însă redusă din cauza numărului restrâns de produse ale serviciilor medico-sanitare care se pot transforma în bani. Începuturile tehnicilor de analiză **cost-utilitate** au reprezentat o evoluţie în abordarea economică a serviciilor de sănătate. Ea a generat multe controverse, mai ales în domeniul etic, pentru că, în principiu, aceasta permite societăţii să aleagă, dintre serviciile medico-sanitare pe care le oferă, pe cele care se dovedesc a avea un impact mai mare asupra duratei medii de viaţă ajustată în funcţie de calitatea vieţii membrilor acesteia. Esenţa metodei constă în măsurarea rezultatelor serviciilor medico-sanitare ca utilitate, adică, exprimându-le în ani de viaţă câştigaţi şi ponderându-i pe aceştia cu un indicator ce reprezintă valoarea subiectivă a respectivilor ani la nivel social. Valoarea ia în considerare vârsta la care aceşti ani se adaugă vieţii, precum şi nivelul de recuperare funcţională a individului, care beneficiază de un anumit serviciu medical. Rezultă că aceşti ani de viaţă ajustaţi calitativ (QALY), raportaţi la costurile serviciilor care îi produc, permit compararea între diferite servicii medico-sanitare din punctul de vedere al eficienţei economice. Raportând fiecare beneficiu la costul pe care-l implică, devine posibil ca două intervenţii, deşi în domenii foarte diferite, să poată fi comparate. Institutul

britanic NICE consideră că o valoare de 30.000 lire sterline pe QALY constitue o limită acceptabilă pentru utilizarea unor noi tratamente.

DATE ACTUALE PRIVIND COSTURILE ECONOMICE ALE SCLEROZEI MULTIPLE

Pentru a aprecia mai exact dimensiunile problemei se impune a face cîteva referiri asupra prevalenţei şi incidenţei sclerozei multiple. **Prevalenţa** reprezintă numărul total de bolnavi prezenţi într-o populaţie considerată la un moment dat. Se apreciază că la nivelul anului 2004 în Europa erau 380.000 cazuri de SM, din totalul de 127 milioane cazuri boli neurologice şi psihiatrice, ocupând penultimul loc ca prevalenţă, dar al 2-lea loc în privinţa costurilor pe pacient. Conform informaţiilor prevalenţa pentru **Europa** este:

- Malta 0-34/100.000,
- Cipru, Estonia, Franţa, Grecia, Ungaria, Irlanda, Letonia, Lituania, Polonia, Portugalia, Spania, 35-69/100.000
- Austria, Belgia, Cehia, Germania, Italia, Norvegia, Slovenia, Olanda, 70-104/100.000
- Danemarca, Irlanda, Elveţia, Marea Britanie 105-139/100.000
- Finlanda, Suedia 140/100.000

Se observă că prevalenţa este mai mare în ţările nordice, unde este o mai mare acurateţe în supravegherea epidemiologică şi înregistrarea datelor în registrele naţionale. De asemenea, prevalenţa diferă şi în interiorul unor ţări precum Italia, Marea Britanie sau Norvegia, din cauza interacţiunii factorilor de mediu cu susceptibilitatea genetică individuală. Prevalenţa medie în Europa este de 79 cazuri la 100.000 locuitori.

Prevalenţa în funcţie de severitatea bolii reiese din datele furnizate de Austria, Belgia, Cipru, Ungaria, Irlanda, Italia, Luxemburg, Slovenia, Spania şi este de 57%, 22% şi 21% pentru cazurile uşoare, medii şi respectiv severe (scor EDSS 0.5-3.5 = cazuri uşoare cu mobilitate conservată şi semne neurologice minime, 4,0-6,5 = cazuri moderate cu afectare motorie ce necesită asistenţă constantă, bilaterală, 7,0-9,5 = cazuri grave cu imobilizare la pat şi dependenţă totală).

Prevalenţa pe grupe de vârstă:
0-17 ani: 2/100.000, F/B = 1,5
18-34: 64/100.000, F/B = 2,0
35-49: 161/100.000, F/B = 2,1
50-64: 142/100.000, F/B =1,7
65-74: 87/100.000, F/B =1,6
>75:44/100.000 F/B =1,6

Pentru toate ţările analizate (Belgia, Estonia, Finlanda, Grecia, Irlanda, Italia, Malta, Norvegia, Polonia, Spania, Suedia, Elvetia, Marea Britanie) prevalenţa cea mai mare s-a înregistrat la grupa de vârstă între 35-64 ani, cu excepţia Elveţiei, unde şi grupa 65-74 a avut prevalenţă foarte mare.

Prevalenţa bolii în funcţie de forma clinică este dificil de evaluat din cauza nedelimitării nete între forma SM progresivă cu recăderi şi SM secundar progresivă. Totuşi din datele prelucrate de la ţările ce au oferit informaţii utile în această privinţă (Austria, Bulgaria, Cipru, Finlanda, Germania, Grecia, Ungaria, Italia, Norvegia, Serbia, Muntenegru, Spania, Suedia, Olanda, Turcia, Ucraina, Marea Britanie) distribuţia medie a fost de 57% pentru SM-RR, 28% pentru SM-RP şi SM-SP şi 15% pentru SM-PP.

Incidenţa măsoară cazurile noi de SM. Incidenţa medie în Europa se estimează a fi de 4,2 cazuri la 100.000/an. Rata medie a incidenţei este mai mare în Finlanda şi Marea Britanie şi mai mică în Grecia, Malta, Polonia, Ucraina (1).

Referindu-ne la costurile economice ale SM, putem spune că avantajele economice se conturează pe termen lung, caracteristică specifică în general bolilor cronice. Tratamentul SM îşi propune evitarea incapacităţii temporare survenită în urma puseelor şi încetinirea progresiei către un handicap permanent. Se discută mult despre rolul noilor şi costisitoarelor medicamente în tratamentul SM, în raport cu utilizarea eficientă a resurselor şi procesul decizional. În cazul bolilor cronice cum este şi SM, beneficiile pentru pacient şi avantajele economice se conturează pe termen lung.

Consecinţele economice sunt în principal pierderea precoce a capacităţii de muncă din cauza invalidării fizice, a fatigabilităţii (prezentă la 70% din pacienţi), necesitatea spitalizării în timpul puseelor şi necesitatea asistării pentru activităţile cotidiene. Introducerea noilor tratamente modificatoare ale cursului bolii cresc costurile directe, dar oferă un management mai bun al pacienţilor din punct de vedere medical. În ciuda multor studii efectuate înaintea şi după introducerea acestor noi medicamente, costul real şi implicaţiile economice nu se cunosc cu exactitate.

Încercarea de a evalua costurile SM în Europa are la bază mai multe studii care au vizat acest aspect, dar care sunt heterogene în privinţa:

- tipului resurselor incluse,
- evaluării resurselor,
- tipului pacienţilor implicaţi,
- calităţii analizelor,

- diferenţelor existente între ţari în privinţa costurilor relative şi absolute şi a organizării serviciilor sociale şi de îngrijire medicală (2).

Costurile directe medicale: sunt cele imputabile în mod direct patologiei, privind tratamentul bolii cât şi profilaxia primară şi secundară. Aici sunt incluse costurile referitoare la spitalizare, transport, îngrijiri. Se aproximează pentru anii 90 că 5-10% din costurile directe erau reprezentate de medicamente folosite în SM (3).

Costurile directe nonmedicale: se referă la preţul accesului la serviciile medicale, supravegherea copiilor pe timpul spitalizării părinţilor, sau al invalidităţii acestora, timpul vizitelor familiei pe perioada spitalizării pacientului, timpul asistenţei menajere pe perioada de incapacitate a pacientului, nevoile necesare reamenajării locuinţei pentru a suporta mai uşor handicapul, costurile materialelor necesare pentru pacient, altele decât medicamentele (orteze, scaun cu rotile, etc).

Costurile indirecte: sunt compuse în principal din pierderea productivităţii, a producţiei şi a vieţilor omeneşti. Aprecierea productivităţii se face de exemplu prin cuantificarea orelor sau a zilelor de muncă pierdute din cauza bolii sau handicapului. O societate a cărei populaţie are o stare precară de sănătate, cu o mortalitate precoce (raportată la standardele actuale ale societăţilor dezvoltate), este una în care copiii încep să lucreze la vârste fragede, fără a acumula capital educativ, iar adulţii nu fac economii şi nu constitue baza acumulării de capital care ar crea o viitoare bogăţie.

Costurile şi beneficiile intangibile: se traduc prin pierderea stării de bine a pacienţilor şi a anturajului din cauza bolii, deci sunt costuri umane, psihologice, greu cuantificabile.

Studiile economice pot fi descriptive sau evaluative. Cele descriptive evaluează toate costurile referitoare la boală într-un mediu dat. Ele reprezintă o radiografie a statusului la un moment dat şi o bază de plecare în evaluarea unor schimbări cum ar fi introducerea unor noi terapii de exemplu.

Modelele pentru evaluarea economică în SM sunt diverse, cu rezultate diferite în funcţie de datele utilizate. Ele folosesc pe de o parte datele despre evoluţia naturală a bolii şi rezultatele studiilor clinice. Progresia bolii este un bun exemplu. Deşi intensitatea şi frecvenţa puseelor influenţează prognosticul bolii, nu sunt suficiente date pentru a estima riscul funcţional, aşa cum ar fi necesar într-un model (4). Modul de selectare al pacienţilor poate duce la rezultate diferite. Cele mai multe modele folosesc pacienţi cu forme de boală moderate sau foarte active. Pornind de la ipoteza că aceşti pacienţi cu forme foarte active de boală vor avea un potenţial mai mare de ameliorare sub tratament, atât pe termen scurt prin reducerea puseelor cât şi pe termen lung prin întârzierea invalidării motorii, evaluarea economică pe acest subgrup va fi mai cost-eficienţă (5). Rezultatele diferă şi în funcţie de alegerea modului de evaluare, a măsurii (costul pe „ceva“ câştigat cu tratament). Majoritatea bolilor cronice afectează funcţionalitatea organismului, dar produc şi simptome diferite. Acestea pot fi prezente în momente diferite ale evoluţiei bolii, putând fi tranzitorii sau persistente, ciclice sau neregulate ca şi apariţie. Cum se poate exprima statusul unui pacient suferind de SM la un moment dat ţinând cont atât de simptome cât şi de progresia bolii!?

Calitatea vieţii conform OMS reprezintă percepţia indivizilor asupra vieţii lor în contextul cultural şi al sistemului de valori în care trăieşte, raportată la speranţele, standardele şi interesele lor. Calitatea vieţii în legătură cu starea de sănătate (**H**ealth **R**elated **Q**uality of **L**ife) poate fi măsurată prin metode psihometrice sau economice. Măsurarea calităţii vieţii printr-o abordare psihometrică presupune asocierea unei valori numerice calitative stării de sănătate. Un astfel de instrument trebuie să fie valid, fiabil şi sensibil. Pentru măsurarea calităţii vieţii există instrumente generice şi specifice. Rezultatele unei strategii terapeutice pot fi descrise ţinând cont de mai multe dimensiuni: economic, eficacitate terapeutică, impact asupra calităţii vieţii.

Scorul EDSS este considerat un bun instrument de măsură pentru progresia bolii în astfel de modele, având avantajul utilizării de rutină în toate studiile despre SM şi, pe de altă parte, este cel mai puternic predictor al costurilor, dominând alte variabile precum vârsta, tipul clinic al bolii sau durata ei.

Autorităţile din lumea întreagă preferă QALY (quality-adjusted life-year) ca unitate de măsură indiferent de boală sau tratament utilizat, fiind cea mai eficientă pentru evaluarea economică, propunând o agregare între un criteriu de eficacitate – numărul de ani de viaţă câştigaţi şi un criteriu ce măsoară calitatea vieţii pe parcursul acestor ani trăiţi.

Concluziile privitoare la costurile economice ale SM, valabile indiferent de studiul efectuat, de metodele utilizate în estimarea lor existente până în prezent sunt:

- Costurile dominante pentru SM sunt cele referitoare la costurile din afara sistemului de îngrijiri medicale (scăderea productivităţii, pensionarea precoce), la care se adaugă costurile nonmedicale şi informale.
- Costurile indirecte sunt predominante pentru pacienţii cu invaliditate uşoară, permanentă,

iar costurile directe sunt reduse (corelate cu scoruri mici EDSS). Bărbaţii „costă“ mai mult decât femeile, printr-o productivitate mai mare a lor, cu o implicare mai mare în procesul muncii, având salarii mai mari şi lucrând mai mult „full time“ decât „part time“. Costurile cresc odată cu progresia bolii şi accentuarea handicapului. Mai multe studii au arătat cu ajutorul analizelor de regresie binară că durata bolii, vârsta, severitatea bolii se corelează pozitiv cu capacitatea de muncă şi consumul de resurse (6). Scorul EDSS se corelează semnificativ cu costurile. Astfel, costul pentru pacienţii cu boală severă, caracterizaţi de un scor EDSS > 7 este de 4-5 ori mai ridicat decât cel pentru pacienţii cu invalidare mai mică, cu scor EDSS < 3.5.

- 40-50% din costurile de îngrijire medicală sunt consumate de pacienţii spitalizaţi; din aceste costuri medicaţia reprezintă 5-10%, dar să nu uităm că majoritatea studiilor sunt făcute spre sfârşitul anilor ’90. Astfel, procentul creşte odată cu introducerea DMT. Astfel în 2004 în SUA medicamentele reprezentau peste 20% din costurile totale.
- Costurile sunt în general mai mari pentru pacienţii cu forme secundar progresive decât pentru cei cu forma recurent remisivă. Totuşi, conversia de la forma RR la SP nu se poate defini clar în timp, putând apare la scoruri EDSS diferite, de la 1 la 6, cu o medie de 3. De aceea pentru scorurile între 3 şi 5 vom avea ambele forme de boală. Şi de aceea ar fi nesemnificativă diferenţa de costuri între cele 2 forme de boală pentru acelaşi scor EDSS, în absenţa puseelor.
- Estimarea costurilor intangibile se abordează în mică măsură în studiile dedicate costurilor SM, deoarece nu există încă o metodologie unanim acceptată pentru calcularea acestora. În analizele cost-eficienţă ele sunt încorporate automat în măsurarea QALY. Se estimează ca aceste costuri intangibile reprezintă 1/4-1/3 din costurile totale.
- La nivel european, costul mediu anual pe pacient a fost estimat la nivelul anului 2004, folosindu-se indexul de preţuri al consumatorilor, paritatea puterii de cumpărare (PPP = purchasing power parity) şi indicatori macroeconomici pentru ţările care nu au furnizat datele necesare. Media costurilor anuale pe caz de SM este de 23.695 euro. Numai tumorile cerebrale care au şi cea mai mică prevalenţă au cele mai mari costuri. Costul total al SM în Europa a fost estimat pentru 2004 la 8.769 milioane euro în timp ce costul afecţiunilor creierului a fost de 386 bilioane dolari SUA (7). În SUA costurile totale, directe şi indirecte pentru un pacient cu SM/an sunt estimate la 50.000 euro sau 62.000 dolari SUA. Jumătate din costurile directe sunt atribuite pacienţilor celor mai afectaţi de boală, care reprezintă 17% dintre toţi cei diagnosticaţi (8).
- Deşi SM nu are o prevalenţă mare comparativ cu celelalte boli neurologice (se află pe penultimul loc), are costuri foarte ridicate. Se apreciază că pe termen scurt costurile cresc şi mai mult odată cu introducerea DMT care sunt foarte scumpe, dar pe termen lung vor fi compensate prin reducerea exarcerbărilor şi prin încetinirea progresiei bolii şi a handicapului funcţional.

STRATEGII PRIVIND MANAGEMENTUL OPTIM AL SM ÎN VEDEREA REDUCERII COSTURILOR

Deşi aşa cum am mai afirmat nu există tratament curativ pentru SM, noile tratamente modificatoare ale evoluţiei bolii (DMT) pot influenţa cursul ei, diminuând activitatea şi încetinind progresia. Totuşi unii pacienţi trataţi continuă să se deterioreze. De aceea neurologul curant trebuie să cuantifice răspunsul individual la tratament. Se propune un **model analog** elaborat de grupul de lucru canadian condus de Freedman pentru managementul optim al pacienţilor cu SM.

Recăderile clinice (exacerbările sau puseele) reprezintă caracteristica dominantă a formelor SMRR, dar se întâlnesc şi la pacienţii cu SMSP. Un puseu este definit conform criteriilor McDonald din 2001 ca „un episod de deficit neurologic care să persiste peste 24 ore şi să fie cauzat de o leziune demielinizantă şi inflamatorie“. Trebuie diferenţiate de pseudopusee determinate de creşterea temperaturii sau infecţii. Chiar şi paroxismele repetate mai mult de 24 ore precum spasmele tonice sau nevralgia trigeminală pot constitui un puseu. Întrebările care se ridică privind tratamentul puseelor sunt: dacă acesta grăbeşte remisiunea, favorizează revenirea la statusul anterior, fără sechele, influenţează progresia bolii şi care este atitudinea în cazul gravidelor. Corticoterapia este alegerea de primă linie în tratarea puseelor, grăbind recuperarea funcţională a pacienţilor prin scăderea duratei şi severităţii puseului şi numărul de leziuni active evidenţiate prin RM. Grupul de experţi al EFNS a ajuns la următoarele concluzii publicate în 2005 (11):

- Metilprednisolonul (MP) i.v. sau per os în doze de min. 500 mg/zi, timp de 5 zile, poate fi considerat pentru tratamentul puseelor (recomandare de nivel A)
- Tratamentul cu MP i.v. 1 g/zi pentru 3 zile, poate fi considerat ca alternativă de tratament.
- Tratamentul cu MP 1 g/zi, 3 zile urmat de administrare orală cu reducerea dozelor poate fi considerat pentru tratamentul nevritei optice (nivel B)
- Nu există diferenţe majore între MP administrat iv sau per os, în privinţa efectelor adverse şi a eficacităţii (dar numărul de pacienţi incluşi în astfel de studii este destul de mic). Totuşi administrarea prelungită per os se poate asocia cu mai multe reacţii adverse.
- Sunt necesare studii viitoare randomizate care să lămurească tipul de corticoid, doza optimă a acestuia şi dacă e necesară continuarea corticoterapiei după adm. în bolus, cu reducerea dozei progresiv.
- Tratamentul cu MP este mai eficient la pacienţii cu un grad ridicat de activitate a bolii, evidenţiat clinic, imagistic şi prin determinări ale LCR (creşterea MBP) (nivel C).
- Puseele care nu răspund la tratamentul cu MP în dozele indicate, pot fi tratate cu doze mai mari până la 2 g/zi, timp de 5 zile (nivel C).
- Pacienţii cu demielinizări inflamatorii, incluzând pacienţii cu SM, ce nu au răspuns la MP, beneficiază de schimburi plasmatice, dar se pare că numai 1/3 din ei răspund. Acest tratament ar trebui rezervat pentru pacienţii cu pusee severe (nivel B).
- Pacienţii ar trebui să fie integraţi într-un program de reabilitare după tratarea puseului, ceea ce ar îmbunătăţi recuperarea (nivel B).
- Nu există date suficiente care să ateste folosirea IG i.v. ca monoterapie în pusee. Tratamentul cu IG i.v ca terapie de asociere la tratamentul cu MP al puseului, sau ca monoterapie pentru nevrita optică nu este eficient (recomandare nivel A).
- Natalizumabul nu este eficient ca monoterapie în tratarea puseului.

Treisprezece experţi mondiali în domeniul SM au pus bazele unei abordări optime în **tratamentul SM cu recăderi** (12):

1. Candidaţii pentru iniţierea terapiei cu DMT ar trebui să îndeplinească noile criterii McDonald pentru SM care cresc sensibilitatea şi specificitatea diagn. Acest grup de lucru este de acord totuşi că unii pacienţi care nu îndeplinesc în totalitate criteriile McDonalds să fie consideraţi pentru tratamentul cu DMT, referindu-se în special la pacienţii cu CIS. Studiile au arătat că iniţierea precoce a DMT în aceste cazuri cu CIS asigură un beneficiu pe termen lung în întârzierea progresului bolii şi conversia către SM clinic definită.

2. Se cunosc anumiţi factori asociaţi cu un prognostic prost pe termen lung (debut > 40 ani, simptome motorii, cerebeloase, sfincteriene sau polifocale la debut, pusee frecvente la începutul bolii, intervale mici între primele două pusee, remisiune incompletă, progresia rapidă a invalidităţii). Totuşi absenţa lor nu implică o formă moderată de boală, cursul SM fiind imprevizibil. Aprecierea cursului bolii ca benign este făcută de obicei retrospectiv.

3. Pentru moment, SM benignă nu poate fi previzibilă. Termenul de benign se referă la forma de scleroză multiplă a pacienţilor care au un istoric lung de inactivitate clinică şi imagistică. Experţii sunt de acord că astfel de pacienţi nu necesită iniţierea tratamentului DMT. Ţinând cont totuşi că, aşa cum am mai afirmat SM are o evoluţie imprevizibilă, aceşti pacienţi trebuie monitorizaţi atent la intervale regulate pentru a detecta activarea bolii şi a introduce DMT. În acest scop este util modelul analog introdus de Freedman şi colab. (tabelul 1).

4. Tratamentul actual pentru SM este cel aprobat în urma studiilor clinice de fază III. Nu pot fi recomandate ca primă linie tratamentele experimentale sau „off-label“. Eficacitatea celor 3 DMT pentru SMRR (Interferon beta 1a, beta1b şi glatiramer acetat) e suportată de dovezi de clasă I. De aceea ele sunt considerate tratamente de prima linie. Mitoxantronul este considerat medicament de a 2-a linie.

5. Toate medicamentele de primă linie pot fi considerate a fi utilizate după un prim eveniment demielinizant mai ales la pacienţii cu risc mare de conversie către SM, conform consensului experţilor.

6. Optimizarea tratamentului se face pentru pacienţii a căror boală continuă să fie activă în ciuda tratamentului DMT. Pentru a monitoriza rezultatele tratamentului este util acelaşi model analog canadian.

7. Intervalul minim necesar pentru a valida un medicament ca fiind eficace/ineficace este de 6-12 luni. O activitate măsurabilă apare după 3 luni la Inteferonul beta şi la 6 luni pentru glatiramer acetat. Schimbarea terapiei se poate face când apar reacţii adverse importante. Într-un studiu de fază III, în SMRR, întreruperea tratamentului din cauza reacţiilor adverse în primii 2 ani a fost de sub 5% pentru Interferon beta 1a, de 8,1% pentru Interferon beta 1b şi de 8% pentru glatiramer acetat.

8. Majoritatea reacţiilor secundare ale DMT sunt uşoare, apar precoce în timpul terapiei şi dispar în timp. Simptomele pseudogripale (cefalee, febră,

fatigabilitate, mialgii) apar în 50-60% din cazurile tratate cu IFN-β. Pot fi evitate prin medicamente de tipul acetaminofenului sau prin injectarea înainte de culcare. Pentru glatiramer acetat (GLAT) reacţiile sistemice apar în aproximativ 10% dintre cazuri şi constau în dureri precordiale, palpitaţii, anxietate, eritem. Sunt în general tranzitorii, autolimitante şi nu necesită tratament specific. Reacţiile adverse locale sunt frecvente pentru pacienţii trataţi cu IFN-β şi GLAT, ele putând fi reduse printr-o tehnică de autoinjectare corectă şi prin dispozitive speciale de administrare. Reacţiile locale importante precum necrozele cutanate sunt rare, apărând rar de mai multe ori la acelaşi pacient şi de obicei nu impun oprirea tratamentului. În schimb, lipoatrofia după injectarea GLAT este relativ frecventă, ireversibilă, impunând schimbarea locului de administrare sau oprirea tratamentului. Tratamentul cu GLAT se asociază mai frecvent cu reacţii alergice. Reducerea reacţiilor adverse (RA) se poate realiza prin diverse tactici în administrarea medicamentelor. Astfel pentru pacienţii care necesită doze mari de IFN-β dozele se cresc gradual timp de o lună. Dacă la un moment dat apare o intoleranţă, se reduc dozele pentru o scurtă perioadă de timp, apoi se reîncepe titrarea spre doze mai mari. Experţii consideră că titrarea se poate face pe o durată de 3 luni. Dacă după această perioadă pacientul nu s-a acomodat cu dozele mari indicate de IFN-β, acestea se vor reduce la doza mică recomandată de experţi şi dacă intoleranţa persistă, se poate administra GLAT, deşi nu există dovezi care să ateste această conversie. RA se pot dezvolta însă pe parcursul tratamentului. Astfel, enzimele hepatice pot creşte de câteva ori faţă de normal mai ales în cazul tratamentului cu IFN-β. Experţii recomandă ca în cazul creşterilor de gradul 1 (sub 2,5 ori faţă de normal), să nu se ia măsuri speciale deoarece acestea sunt asimptomatice şi se remit spontan în timp. În schimb, pentru creşteri mai importante, de gradul 2 (între 2,5-5 ori faţă de normal) şi gradul 3 (peste 5 ori normalul) este necesară reducerea dozelor şi după normalizarea enzimelor, creşterea dozelor treptat. După unii autori întreruperea tratamentului cu IFN-β din cauza reacţiilor hepatice are loc la 0,4% dintre pacienţii trataţi. Se recomandă ca pacienţii cu efecte intolerabile la IFN-β şi GLAT să nu fie trecuţi pe Mitoxantrone din cauza toxicităţii ridicate a acestuia.

9. DMT se folosesc ca primă linie de tratament în SMRR datorită unui profil risc/beneficiu favorabil, comparative cu imunosupresoarele. Ţinând seama de efectele adverse ale Mitoxantronului (cardiotoxicitate, infertilitate), acesta se va administra numai pentru formele agresive de boală ce nu răspund la DMT.

10. Beneficiul unui tratament se apreciază prin parametrii clinici (numărul de pusee sau lipsa de progresie a bolii). Nu sunt studii care să compare între ele DMT şi ca atare nu se pot ierarhiza în ordinea eficienţei. Studiile „head-to-head“ sunt rare şi comparaţiile se fac de obicei prin obiectivele finale urmărite (tabelul 1). Din analiza acestor date experţii au concluzionat:

Tabelul 1

Rolul DMT în SMRR (criterii de evaluare: frecvenţa puseelor, progresia confirmată a bolii, modificări RMN) – Karussis D et al., for the International Working Group for Treatment Optimization in MS, 2006 EFNS European Journal of Neurology 13, 61–71.*

	nr. pacienţilor	clasa studiului	reducerea frecvenţei puseelor	reducerea incidenţei leziunilor active vizibile la RMN	reducerea severităţii leziunilor vizibile la RMN	încetinirea evoluţiei bolii
IFN beta-1a (Rebif)[a]	560	I	□	□	□	Δ
IFN beta-1a (Avonex)[a]	301	I	Δ	Δ	ns	Δ
IFN beta-1b[a]	372	I	□	□	□	ns
Glatiramer acetat[a]	251	I	□	nr	nr	ns
Glatiramer acetat[b]	249	I	Δ	□	□	ns
Mitoxantron[c]	42	II/III	Δ	□	nr	Δ
Mitoxantron[d]	51	II/III	□	Δ	nr	Δ
Mitoxantron[e]	188	I/III	□	Δ	nr	Δ

***DMT – DISEASE-MODIFYING DRUGS (MEDICAMENTE MODIFICATOARE DE BOALĂ)**

□ – SEMNIFICATIV AMELIORAT (P < 0.01); Δ – PUŢIN AMELIORAT (P = 0.01-0.05); NS – NEAMELIORAT; NR – NECONSEMNAT

DURATA STUDIULUI: [A]2 ANI; [B]9 LUNI; [C]6 LUNI; [D]1 AN

INFORMAŢIILE FURNIZATE DE STUDIILE CLINICE SUNT CLASIFICATE CONFORM UNEI SCHEME DE EVALUARE, ÎN CARE „I“ REPREZINTĂ CEL MAI RIDICAT NIVEL DE EVALUARE (STUDIU PROSPECTIV, RANDOMIZAT, CONTROLAT, SIMPLU-ORB), IAR „IV“ CEL MAI SCĂZUT NIVEL DE EVALUARE (STUDII NECONTROLATE, BAZATE PE CAZURI CLINICE RAPORTATE SAU PE OPINII

- Dacă nu apare răspuns la dozele mici de IFN-β, se va trece la protocolul cu doze mari şi frecvenţă mare de administrare de IFN-β. Studiile care sunt acum în desfăşurare vor aduce informaţii despre eficacitatea comparată a IFN-β şi GLAT.
- Pacienţii care nu răspund la tratamentul cu GLAT pot fi trataţi cu IFN-β.

11. Înainte de a trece la imunosupresor, se va încerca eficientizarea tratamentului prin creşterea dozele de IFN-β.

12. Deşi nu există trialuri care să urmărească tratamentul cu DMT mai mult de 5 ani, s-a demonstrat că răspunsul la DMT este susţinut.

13. SMRR şi SMSP trebuiesc considerate ca un continuum al aceleiaşi boli, iar decizia de schimbare a tratamentului e indicat să se facă în funcţie de progresia bolii sau pusee şi nu de tipul bolii.

14. Răspunsul suboptimal la terapia imunosupresivă implică renunţarea la aceasta şi trecerea la terapii experimentale în centre specializate în SM.

15. Combinaţiile terapeutice sunt considerate terapii experimentale, ele nefiind aprobate până în prezent. Există un număr de medicamente care ar putea fi benefice în SM, dar pentru care există dovezi de clasă II sau III, precum tratamentul cronic cu steroizi, azatioprina, ciclofosfamida, plasmafereza şi Ig i.v., precum şi combinaţiile terapeutice. Acestea sunt formal neaprobate şi pot fi luate în considerare numai în cazul eşecului celor de primă linie.

16. Fiecare caz trebuie individualizat, decizia privind când şi cum vom trata pacientul luându-se după informarea pacientului asupra opţiunilor existente. De asemenea pacientul va fi implicat şi în cazul deciziei de modificare a terapiei. În primul rând va trebui decis de care doză de IFN-β are nevoie pacientul, sau dacă are nevoie de GLAT. Pacienţii cu răspuns suboptimal la doze mici de IFN-β după 6-12 luni de tratament vor fi trecuţi pe doze mari. Pacienţii cu răspuns suboptimal la GLAT vor fi trecuţi pe IFN-β. Dacă există răspuns suboptimal la doze mari de IFN-β, atunci vor fi trecuţi pe Mitoxantron, ideal sub îndrumarea unui medic dintr-un centru specializat. În cazul eşecului la imunosupresor, vor fi supravegheaţi în centre specializate pentru administrarea unor terapii experimentale, neaprobate.

Un grup de experţi în SM au elaborat cu ocazia Congresului Societăţii Germane de Neurologie ţinut în septembrie 2005 la Wiesbaden, un ghid de abordare practică a SM, pe baza datelor acumulate până la momentul respectiv în legătură cu această afecţiune. Am selectat câteva recomandări pe baza cărora s-ar putea realiza un management optim al pacienţilor cu SM (13):

- **Diseminarea în timp** poate fi dovedită în următoarele 30 zile prin apariţia unei noi leziuni în T2 la examinarea RM, deşi nu este practic şi cu atât mai puţin economic să repetăm RM cerebral în prima lună de la instalarea primului simptom clinic. Foarte important este ca examinarea să se efectueze la acelaşi aparat, cu acelaşi program, acelaşi examinator, pentru a înlătura rezultatele fals pozitive sau fals negative. Contează mult şi puterea aparatului, cu cât aceasta este mai mare, cu atât posibilitatea de a detecta leziunile este mai mare. De altfel există un ghid practic de diagnostic imagistic în SM elaborat în cadrul ghidurilor de diagnostic şi tratament în neurologie, pe baza experienţei internaţionale şi adaptat la realităţile ţării noastre (15,16).
- **Leziune spinală** poate substitui o leziune infratentorială.
- Pentru formele primar progresive de SM nu este obligatorie **examinarea lichidului cefalorahidian** (LCR), modificările nefiind specifice bolii. În schimb se recomandă examinarea lui de rutină în cazul SM clinic suspecte pentru susţinerea diagnosticului şi efectuarea diagnosticului diferenţial.
- Nu există un **protocol unanim acceptat pentru diagnosticul diferenţial,** acesta făcându-se individualizat în funcţie de semnele şi simptomele pacientului.
- Numărul de leziuni RM la primul episod clinic este marker de prognostic. Se apreciază că 85% din pacienţii cu **CIS** şi fără tratament vor dezvolta SM clinic definită în următorii 2 ani. Întrebarea practică este care dintre pacienţi trebuie trataţi imediat şi ce consecinţe decurg în cazul întârzierii tratamentului. Iniţierea precoce a acestuia în CIS are argumente pro şi contra. Argumentele pro constau în: întârzierea dezvoltării formei clinice definite de SM aşa cum o dovedesc studiile clinice, apariţia atingerii axonale precoce în evoluţia bolii, puseele care determină simptome reziduale, leziunile RM care sunt mai exprimate decât clinica. Argumentele contra ar fi: inexistenţa unui diagnostic definit, tratamentul nu este necesar întotdeauna (formele benigne de SM) şi nu opreşte evoluţia bolii, beneficiul pe termen lung nu este dovedit, pacientul poate avea efecte adverse ale medicaţiei, scăzând complianţa mai ales la debutul bolii când pacienţii sunt asimptomatici. Decizia se face individual ţinând cont de gravitatea primului

puseu, de numărul de leziuni evidenţiate de RM, de opinia pacientului, de experienţa personală, de datele privind evoluţia naturală a bolii şi trialurile clinice privind riscul individual al pacientului. Dacă decizia este dificilă se poate apela la un centru specializat sau la un medic cu experienţă mai mare.

- Pentru a identifica **pacienţii care nu răspund la tratament,** DMT trebuie administrate pe o perioadă de cel puţin 6 luni, bineînţeles dacă nu apar alte evenimente ce ar impune oprirea lui mai repede (intoleranţă, deteriorare rapidă). Pentru a evalua eficacitatea tratamentului şi bineînţeles pentru un management optim al pacienţilor se recomandă ca aceştia să fie evaluaţi la fiecare 3 luni în primul an de tratament şi apoi din 6 în 6 luni dacă sunt stabili. Aprecierea eficacităţii tratamentului se face pe baza progresiei bolii, a numărului de pusee şi pe plan secundar pe baza datelor imagistice. Cea mai mare experienţă în acest sens o are grupul canadian condus de Freedman, care propune şi un algoritm de schimbare a tratamentului când situaţia o impune (14).
- Nu sunt deocamdată date certe cu privire la **terapia de asociere** în cazul unui răspuns inadecvat la un tratament imunomodulator dat. Teoretic există mai multe posibilităţi de combinaţii terapeutice care vizează azatioprina, imunoglobulinele i.v., statinele, steroizii, ciclofosfamida, natalizumab, dar din raţiuni de siguranţă a pacientului, trebuie privite cu circumspecţie până la apariţia unor date concrete având la bază rezultatele unor studii clinice.
- În privinţa **formelor agresive** de SM se va utiliza **Mitoxantronul** conform ghidurilor actuale până la 100 mg/m^2 din cauza toxicităţii acumulate în timp. Dacă pacientul se stabilizează avem 3 opţiuni: fie reducem dozele astfel încât pacientul va beneficia un timp mai îndelungat de această terapie, fie creştem intervalele de administrare, fie pentru formele recurent remisive putem încerca tratarea cu interferon beta sau glatiramer acetat. Totuşi, nu există date în acest sens şi nici nu se cunoaşte cât poate beneficia pacientul în timp de efectele mitoxantronului după oprirea lui.
- **Puseele majore** care nu răspund la administrarea de steroizi i.v. vor fi tratate prin schimb plasmatic, cu condiţia ca acesta să fie iniţiat cât mai precoce de la debutul puseului şi nu mai târziu de 6 săptămâni.
- La pacientele în perioada fertilă care doresc o **sarcină,** acestea trebuie informate cu privire la riscul de amenoree secundară şi infertilitate asociat cu Mitoxantrone şi Ciclofosfamidă. În general, tratamentul imunomodulator trebuie oprit cu 6 luni înaintea concepţiei. Date recente sugerează că expunerea fătului in utero la interferon beta se asociază cu o frecvenţă mai mare a avorturilor şi a greutăţii reduse la naştere. Dacă pacienta rămâne însărcinată în timpul tratamentului, îl va opri imediat ce află că este gravidă. Pe perioada lactaţiei nu se vor administra medicamente imunomodulatoare de tipul interferonilor beta sau glatiramerului acetat. Totuşi riscul de pusee în postpartum este mare şi teoretic există 2 opţiuni pentru prevenirea lor: steroizi administraţi lunar în doză mare sau Ig i.v., deşi nu sunt date suficiente în acest sens. Un puseu în postpartum se tratează cu steroizi în doză mare. Pe perioada tratamentului se suspendă alăptatul şi se reia imediat după încetarea tratamentului puseului.

BIBLIOGRAFIE

1. **Kobelt G, Pugliatti M** – Cost of multiple sclerosis in Europe, European *Journal of Neurologz* 2005, 12(suppl.1):63-67.
2. **Kobelt G** – Economic evidence in multiple sclerosis: A review. *Eur J Health Econ* 2004; 5: 54–62
3. **Kobelt G, Lindgren P, Parkin D, Jönsson B** – Costs and quality of life in MS. A crosssectional observational study in the United Kingdom. Stockholm: *Stockholm School of Economics* (EFI Report 399), 2000. Available at: ttp://swopec. hhs. se/hastef/abs/hastef0398.htm
4. **Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P** – Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain* 2003; 126: 770–782.
5. **Chilcott J, McCabe C, Tappenden P, O'Hagan A, Cooper NJ, Abrams K et al** – Cost Effectiveness of Multiple Sclerosis Therapies Study Group. Modelling the cost effectiveness of interferon beta and glatiramer acetate in the management of multiplesclerosis. Commentary: evaluating disease modifying treatments in multiple sclerosis. *BMJ* 2003; 326: 522
6. **Henriksson F, Fredrikson S, Masterman T, Jonsson B** – Costs, quality of life and disease severity in multiple sclerosis: a cross-sectional study in Sweden. *Eur J Neurol* 2001; 8: 27–35.
7. **Kobelt G, Jonsson L, Fredrikson, S** – Cost-utility of interferon beta 1b in the treatment of patients with active relapsing-remitting or secondary progressive multiple sclerosis. *Eur J Health Econ* 2003; 4: 50–59.
8. **Kobelt G, Berg J, Atherley D,Hadjimichael O, Jönsson B** – Cost and quality of life in multiple sclerosis. A crosssectional study in the USA. Stockholm: Stockholm School of Economics; *EFI Research Report* 594, 2005.
9. **Kobelt G** – Health economic issues in MS, 2006, The International *MS Journal,* vol 13, nr. 1,17-26
10. **Kesselring J.,Beer S** – Symptomatic therapy and neuroreabilitation in multiple sclerosis, *Lancet Neurol* 2005;4:643-52.

11. **Sellebjerg F, Barnes D, Filippini G, Midgard R, Montalban X, Rieckmann P, et al** – EFNS guideline on treatment of multiple sclerosis relapses: report of an EFNS task force on treatment of multiple sclerosis relapses, *European Journal of Neurology* 2005, 12:939-946
12. **Karussis D., Biermann LD, Bohlega S, Boiko A. Chofflon M., Fazekas F., Freedman M., Gebeilz S., Gouider R., Havrdova E., Jakab G.,Karabudak R., Miller A** – for the International Working Group for Treatment Optimization in MS, A recommended treatment algorithm in relapsing multiple sclerosis: report of an international consensus meeting, 2006 *EFNS European Journal of Neurology* 13, 61–71.
13. **Stangel M, Gold R, Gass A, Haas J, Jung S, Elias W, Zettl UK** – Current issue in immunomodulatory treatment of multiple sclerosis, a practical approach, *J Neurol* 2006, 253(supl 1):32-36
14. **Freedman MS, Partz DG, Grand Maison F, Mzles ML, Partz DW, Selchen DH** – Canadian MS Working Group 2004, Treatment optimization in multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 31:157-168.
15. **Băjenaru O., Popescu CD, Tiu C, Marinescu D, Iana Gh** – Ghid de diagnostic şi tratament pentru scleroza multiplă, *Ghiduri de diagnostic şi tratament în neurologie,* Bucureşti, ed. Amaltea 2004
16. **Iana G, Pavel A** – Ghid practic de diagnostic imagistic în SM *Ghiduri de diagnostic şi tratament în neurologie,* Bucureşti, ed. Amaltea 2004